

# NOVEL UNSATURATED FATTY ACID DERIVATIVE

**Publication number:** JP63072648 (A)

**Publication date:** 1988-04-02

**Inventor(s):** NAKAMURA TOSHIO; KAWAKAMI HAJIME; ONO KEIICHI +

**Applicant(s):** SUMITOMO PHARMA +

**Classification:**

- international: A61K31/16; A61K31/19; A61K31/195; A61K31/215; A61K31/40; A61K31/435; A61P29/00; A61P37/08; A61P43/00; C07C227/00; C07C229/30; C07C231/00; C07C235/28; C07C313/00; C07C323/20; C07C323/54; C07C323/60; C07C323/62; C07C59/42; C07C59/58; C07C67/00; C07C69/732; C07D295/18; C07D295/185; C07D521/00; (IPC1-7): A61K31/16; A61K31/19; A61K31/195; A61K31/215; A61K31/40; A61K31/435; C07C101/30; C07C103/173; C07C103/58; C07C149/20; C07C149/40; C07C59/42; C07C59/58; C07C69/732; C07D295/18; C07D521/00

- European: C07D295/185

**Application number:** JP19860218547 19860916

**Priority number(s):** JP19860218547 19860916

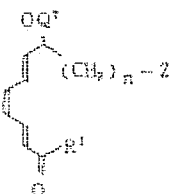
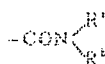
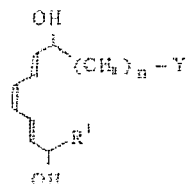
**Also published as:**

EP0260655 (A2)

EP0260655 (A3)

## Abstract of JP 63072648 (A)

**NEW MATERIAL:**An unsaturated fatty acid derivative shown by formula I [Y is carboxyl or group shown by formula II (R<a> and R are H, alkyl, cycloalkyl, phenyl, etc., or R<a>, R and neighboring N from hetero ring); R<1> is alkyl, alkenyl, cycloalkyl, aminoalkyl, heterocyclic, phenyl, etc.; n is 2, 3 or 4] or a salt thereof. **EXAMPLE:**(5E,7Z,9E)-4,11-Dihydroxy-13-( 4'-methoxyphenyl )-trideca-5,7,9-trienoic acid pyrrolidineamide. **USE:**An antiallergic drug, anti-inflammatory drug or remedy for gout having improved antagonism on leukotriene B4. **PREPARATION:**For example, a compound shown by formula III (Q<2> is H or acryl of OH-protecting group; Z is esterified carboxyl, etc.) is reduced to give a compound shown by formula I.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭63-72648

⑤Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

④公開 昭和63年(1988)4月2日

C 07 C 59/42  
59/58  
69/732  
101/30  
103/173  
103/58  
149/20  
149/40  
C 07 D 295/18

8318-4H  
8318-4H  
Z-6640-4H  
7451-4H  
8519-4H  
B-7419-4H  
7188-4H  
A-7188-4H

※審査請求 未請求 発明の数 1 (全15頁)

⑥発明の名称 新規不飽和脂肪酸誘導体

⑪特 願 昭61-218547

⑫出 願 昭61(1986)9月16日

⑬発明者 中 村 敏 夫 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑭発明者 川 上 肇 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑮発明者 小 野 圭 一 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内

⑯出 願 人 住友製薬株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目40番地  
最終頁に続く

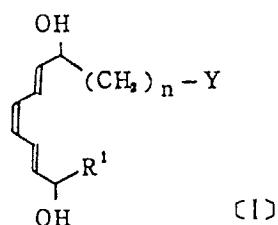
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

新規不飽和脂肪酸誘導体

## 2. 特許請求の範囲

## (1) 一般式〔I〕



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化された

カルボキシル基、又は一般式： $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{matrix}$ 

( $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくは $\text{R}^a$ および $\text{R}^b$ は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5～7

員環のヘテロ環を表す)で示される基を表し、 $\text{R}^1$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ により置換されたアミノアルキル基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表す)、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ により置換されたアミノ基( $\text{R}^c$ 、 $\text{R}^d$ は前記定義通りである)トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式 $\text{A}-\text{B}$ ( $\text{A}$ はアルキレン鎖を、 $\text{B}$ はシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、 $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ ( $\text{R}^c$ および $\text{R}^d$ は前記定

鏡通りである)により置換されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシ基からなる群から選ばれた1~8個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)で示される基を表し、nは2、3または4を表す。)

で表される不飽和脂肪酸誘導体またはその塩。

## 8. 発明の詳細な説明

### 産業上の利用分野

本発明は新規な不飽和脂肪酸誘導体に関するものである。更に詳しくは、優れたロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用を有し、抗アレルギー剤や抗炎症剤として極めて有用な新規不飽和脂肪酸誘導体に関する。

### 従来の技術

従来から、「アレルギー」は抗原抗体反応の結果、生体に病的過程をもたらすものとしてよく知られ、各種のアレルギー反応、例えばアナフィラキシー型、細胞溶解型、アルサス型、遅

マチ患者や痛風患者の滑液中や、喘息患者の痰中に存在していることが知られている。これらのことから、ロイコトリエンB<sub>4</sub>はアレルギー反応や、炎症反応の一次化学伝達物質であることが示唆される。

### 発明が解決しようとする問題点

このロイコトリエンB<sub>4</sub>の作用に拮抗するような化合物が見い出されれば、今までとはまったく異なり、一次化学伝達物質の作用をおさえるという方法で炎症あるいはアレルギーを治療することができるのであるが、現在のところ、強力なロイコトリエンB<sub>4</sub>拮抗剤は発見されておらず、その出現が期待されている。

本発明の目的は、まさにこの点にあり、<sup>即ち</sup>抗アレルギー剤、抗炎症剤、痛風治療剤として有効な新規化合物を提供することにある。

### 問題点を解決するための手段

本発明者等は新しい型の抗アレルギー剤、抗炎症剤および痛風治療剤を目的として、種々の不飽和脂肪酸誘導体の研究を行い、優れたロイ

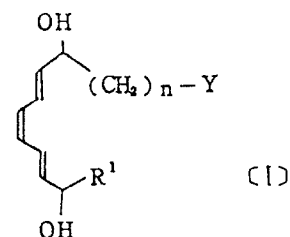
延型反応などがあり、これによって各種の症状(アレルギー性鼻炎、リウマチ熱、血清病、膠原病など)が惹起される。

このアレルギー疾患に対して、従来から各種薬剤が開発されてきている。この種の治療薬は一方で高い抗炎症作用を有する必要がある。また、炎症反応にはアラキドン酸が大きく関与しており、従って抗炎症剤としてはこのアラキドン酸の生成阻害作用を有するものが有効であるとされている。この種の薬剤としては、例えばグルココルチコイドなどが良く知られている。

このような状況の下で1979年ビー・サムエルソン(B. Samuelsson)らによって、アレルギーや炎症にかかわる化合物として、アラキドン酸のリボキシゲナーゼ産物の中からロイコトリエン類(LTA<sub>4</sub>、LTB<sub>4</sub>、LTC<sub>4</sub>、LTD<sub>4</sub>等)が発見された。なかでも、ロイコトリエンB<sub>4</sub>は非常に強力な白血球遊走作用、血管透過性亢進作用、好中球の活性化作用やその他免疫担当細胞の活性化作用などを持っており、さらにリウ

コトリエンB<sub>4</sub>拮抗作用(たとえば、白血球遊走阻害作用など)を有し、抗アレルギー剤や、抗炎症剤として極めて有用な本発明の化合物を見出すことに成功した。

すなわち、本発明によれば、一般式〔I〕



〔式中、Yは遊離もしくはエステル化された

カルボキシ基、又は一般式： $-\text{CON} \begin{array}{l} \text{R}^a \\ \text{R}^b \end{array}$

(R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は同一でも異なってもよく、各々水素原子、低級アルキル基、低級シクロアルキル基、アラルキル基、フェニル基、ハロゲン置換フェニル基、低級アルキル置換フェニル基を表すか、もしくはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は互いに結合して隣接する窒素原子と共に5

～7員環のヘテロ環を表す)で示される基を表し、 $R^1$ はアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ置換アルキル基、 $R^e$ 、 $R^d$ により置換されたアミノアルキル基( $R^e$ 、 $R^d$ は同一でも異なってもよく、各々水素原子あるいは低級アルキル基を表わす)、複素環基またはフェニル基を表すか、またはハロゲン原子、水酸基、低級アルキル基、 $R^e$ 、 $R^d$ により置換されたアミノ基( $R^e$ 、 $R^d$ は前記定義通りである)、トリフルオロメチル基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基または一般式A-B(Aはアルキレン鎖を、Bはシクロアルキル基、シクロアルケニル基、アルコキシル基、アルキルチオ基、シクロアルコキシル基、シクロアルケニルオキシ基、複素環基、フェニル基またはフェノキシ基を表すか、またはハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルキル基、 $R^e$ および $R^d$ ( $R^e$ および $R^d$ は前記定義通りである)により置換

されたアミノ基、トリフルオロメチル基、低級アルキルチオ基および低級アルコキシル基からなる群から選ばれた1～3個の置換基によって置換されたフェニル基もしくはフェノキシ基を表す)で示される基を表し、nは2、8または4を表す。)で表される不飽和脂肪酸誘導体が提供される。

前記一般式〔I〕において、ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を意味する。低級アルキル基あるいは低級アルコキシル基あるいは低級アルキルチオ基としては、炭素原子数4以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基、アルコキシル基あるいはアルキルチオ基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ等があげられる。

アルキル基およびアルコキシル基並びにアルキルチオ基におけるアルキル基としては、炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはメチル、エチル、

n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、n-ペンチル、イソペンチル、1-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1,1-ジメチルペンチル、1-エチルペンチル、2-エチルペンチル、n-ヘキシル、1-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、3-メチルヘキシル、ヘプチル、1-メチルヘプチル、2-メチルヘプチル、1-エチルヘプチル、2-エチルヘプチル、n-オクチル、1-メチルオクチル、2-メチルオクチル、1-エチルオクチル、2-エチルオクチル、2,6-ジメチルヘプチル、1,6-ジメチルヘプチル、n-ノニル、1-メチルノニル、2-メチルノニル、n-デシル、1-メチルデシル、2-メチルデシル、2-エチルデシル等があげられる。

アルケニルあるいはアルキニル基としては炭素原子数2～12の直鎖もしくは分枝のアルケニル基あるいはアルキニル基があげられ、さらに具体的にはビニル、プロペニル、2-ブテニル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、5-ヘプテ

ニル、6-メチル-5-ヘプテニル、2,6-ジメチル-5-ヘプテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、2,6-ジメチル-5-オクテニル、1,1,6-トリメチル-5-ヘプテニル、4,8-ジメチル-7-ノネニル、2,6-ジメチル-1,5-ヘプタジニル、2-プロピニル、1-メチレンペンチル、2-ブチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、1-メチル-8-ペンチニル、4-ペンチニル、4-ヘキシニル、5-ヘプチニル、6-ヘプチニル、2-メチル-5-ヘプチニル等が挙げられる。

シクロアルキル又はシクロアルコキシルにおけるシクロアルキル基およびシクロアルケニルまたはシクロアルケニルオキシ基におけるシクロアルケニル基としては、無置換もしくは低級アルキル、低級アルケニル基などで置換された炭素原子数10以下の環状アルキルまたは環状アルケニルがあげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-イソプロ

ピリデンメチル-3, 3-ジメチルシクロプロピル、2-プロピル-シクロプロピル、8-エチルシクロブチル、3-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル、3-エチルシクロヘキシル、4-メチルシクロヘプチル、2-イソプロピル-5-メチル-シクロヘキシル、ノルボルニル、アダマンチル、ヘキサヒドロ-2-インダニル、3-シクロペンテニル、3-シクロヘキセニル、3-シクロヘプテニル、テトラヒドロ-2-インダニル等の単環性、二環性、三環性基があげられる。

アラルキル基としては炭素原子数12以下のアラルキル基があげられ、さらに具体的にはベンジル、フェネチル、3-フェニル-プロピル、4-フェニル-ブチル、2-ナフチル-メチル、2-(2'-ナフチル)-エチル等があげられる。

置換ヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシ基で置換された炭素原子数12以下の直鎖もしくは分枝のアルキル基があげられ、さらに具体的にはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシ

ドロチオフェン、ジヒドロベンゾフラン、1, 4-ベンゾジオキサン等があげられる。

アルキレン鎖としては、炭素原子数7以下の直鎖もしくは分枝のアルキレン鎖があげられ、さらに具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、メチルメチレン、ジメチルメチレン、1, 1-ジメチルエチレン、2-メチルテトラメチレン、1-メチルペンタメチレン、2-メチルヘキサメチレン、1-エチルエチレン、2-エチルエチレン、2-エチルプロピレン等が挙げられる。

5~7員環のヘテロ環は、少なくとも1つの窒素原子を含み、更に窒素原子、酸素原子を含んでいてもよく、例えばピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、N-低級(炭素原子数1~4)アルキルピペラジン等の単環があげられる。

エステル化されたカルボキシル基としては、例えば、低級(炭素原子数1~4)アルコキシ

エチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、7-ヒドロキシヘプチル、8-ヒドロキシオクチル、10-ヒドロキシデシル、5-ヒドロキシヘキシル、4-ヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルペンチル、5-ヒドロキシ-2-メチルペンチル、5-ヒドロキシ-1-メチルペンチル、6-ヒドロキシ-2-メチルヘキシル等が挙げられる。

複素環基とは、窒素原子、硫黄原子、酸素原子のうち少なくとも1つを含む炭素原子数3~10の単環もしくは二環性基を表し、例えば、骨格としては、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、ピペラジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、フラン、チオフェン、イミダゾール、ピリジン、オキサゾール、イソキサゾール、ピロール、ピラゾール、ピリミジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾチオフェン、キノリン、ピロリドン、ジヒ

カルボニル、アリアルオキシカルボニル(例えば、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニル)、アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、〔低級(炭素原子数1~4)アルコキシ〕メトキシカルボニル、(炭素原子数2~5のアルカノイルオキシ)メトキシカルボニル(例えば、アセトキシーメトキシカルボニル)、(炭素原子数3~7のシクロアルキルオキシ)カルボニル、アリアルカルボニルメトキシカルボニルおよび〔低級(炭素原子数1~4)アルコキシ〕カルボニルなどがあげられる。

低級シクロアルキル基としては、無置換もしくは低級アルキル基で置換された炭素原子数3~7の環状アルキル基があげられ、さらに具体的にはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、8-エチルシクロペンチル、4-メチルシクロヘキシル等があげられる。

前記一般式〔I〕においてYがカルボキシル基

である化合物は、必要に応じて塩、特に薬理上許容される塩の形にすることができる。薬理上許容される塩の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ピペリジニウム、テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリスヒドロキシメチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

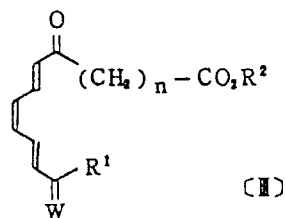
本発明の化合物の投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤等による経口投与または場合により静脈内、皮下、筋肉内等の注射による非経口投与、あるいはエアゾールによる吸入方法等があげられる。また、その使用量は、症状、年齢、体重等により異なるが、通常、成人に対して経口投与の場合、1mg～100mgが適している。

本発明による一般式〔I〕で示される不飽和脂

肪酸誘導体は、必要に応じて塩、特に薬理上許容される塩の形にすることができる。薬理上許容される塩の形としては、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、トリエチルアンモニウム、ピペリジニウム、テトラエチルアンモニウム、ジシクロヘキシルアンモニウム、トリスヒドロキシメチルアンモニウム等のアンモニウム塩等が挙げられる。

ただし、前記一般式〔I〕において、アシル基とは、炭素数4以下のアルカノイル基、ベンゾイル基、置換ベンゾイル基を表し、さらに具体的には、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、2,4,6-トリメチルベンゾイル等を表す。

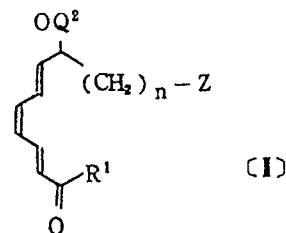
また一般式〔II〕：



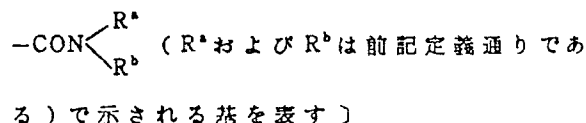
〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $n$ は前記定義通りであり、 $\text{R}^2$ は低級アルキル基を表し、 $\text{W}$ は酸素原子を表すかまたは酸素原子と $\text{OQ}^5$  ( $\text{Q}^5$ はアシル基また

肪酸誘導体は、以下に示す2種の合成法により合成することができる。

すなわち一般式〔I〕



〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $n$ は前記定義通りであり、 $\text{Q}^2$ は酸素原子あるいは水酸基の保護基としてよく使用されるアシル基を表し、 $\text{Z}$ はエステル化されたカルボキシル基または一般式：



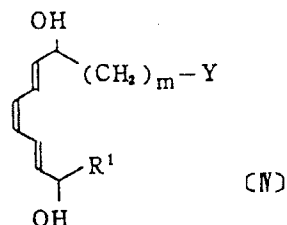
で表される化合物を還元し、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステ

はアセタールを表す)との2つの基を表す)で表される化合物を還元し、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応に付し、さらに必要に応じてヒドロキシル基の保護基を常法に従って脱離することにより製造することができる。

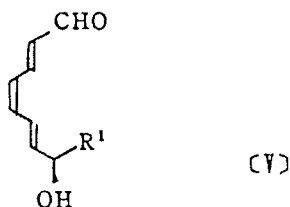
ただし、前記一般式〔II〕において、アセタールとはヒドロキシル基の保護基としてよく使用され、結合した酸素原子とともにアセタールを形成する基を表し、さらに具体的にはテトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチル、メトキシメチル等が挙げられる。

また、不飽和脂肪酸誘導体〔I〕の一部は、以下の合成法によっても得ることができる。

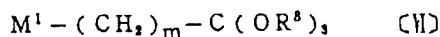
一般式〔IV〕



〔式中、 $R^1$ および $Y$ は前記定義通りであり、 $m$ は8または4を表わす〕  
で表わされる不飽和脂肪酸誘導体は、一般式〔V〕



〔式中、 $R^1$ は前記定義通りである〕  
で表される化合物と、一般式〔VI〕

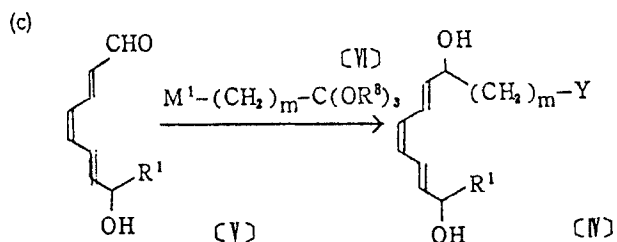
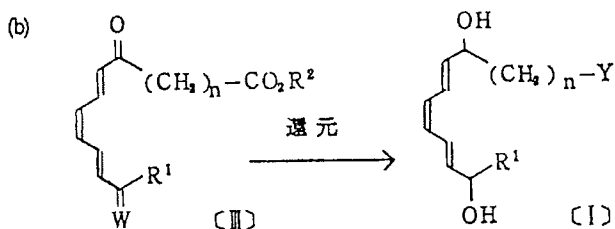
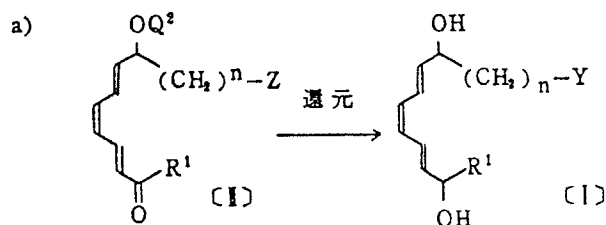


〔式中、 $M^1$ はリチウム原子あるいは $MgX$   
( $X$ は塩素原子、臭素原子、あるいはヨウ素

原子を表す)を表し、 $R^8$ は低級アルキル基を表し、 $m$ は上記の通りである〕

で表される化合物とを反応させ、次いで、オルソエステル基をエステル基に転化したのち、必要に応じてエステル基をアミド化するか、もしくは遊離酸への転化反応に付すか、またはエステル基を遊離酸に転化して得られるカルボン酸化合物をエステル化あるいはアミド化するか、エステル交換反応に付すことにより製造することができる。

以上の化合物〔I〕、〔IV〕あるいは〔VI〕からの不飽和脂肪酸誘導体〔I〕あるいは〔V〕の製造法をまとめると以下のような化学反応式で表わすことができる。



(a)および(b) 化合物〔I〕あるいは〔III〕の還元反応

カルボニル化合物〔I〕あるいは〔III〕は、アルコール系溶媒(例えばエタノール、メタノール等)中、エーテル系溶媒(例えばエーテル、テトラヒドロフラン等)中あるいは芳香族系溶媒(例えばトルエン等)中で、 $-78^{\circ}C$ から室温

までの範囲の温度下で、金属水素化物(例えば水素化硼素ナトリウム、水素化トリメトキシ硼素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化トリイソブチル硼素リチウム、水素化トリメトキシアルミニウムナトリウム、水素化トリ sec-ブチル硼素リチウム等)により還元することに対応するアルコール化合物を製造することができる。

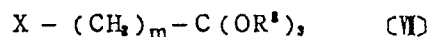
つづいて、必要に応じて行われるヒドロキシル基の保護基の脱保護は、常法〔例えばジェイ・エフ・ダブリュー・マッコーミー(J. F. W. McOmie)編の有機化学における保護基(Protective Group in Organic Chemistry) 1973, 95-148に記載の方法〕により行うことができる。

(c) アルデヒド〔V〕と化合物〔VI〕の反応

アルデヒド〔V〕は、不活性溶媒(例えば、エーテル、テトラヒドロフラン等)中、 $-78^{\circ}C$ から室温までの範囲の温度下で、化合物〔VI〕を反応させることに対応する化合物を製造するこ

とができる。

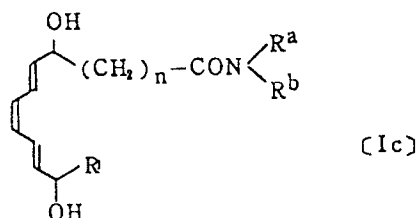
化合物〔VI〕は、以下のようにして調製される。  
すなわち、「アール・エッチ・ドゥ・ボルフェ、  
シンセシス (R. H. De Wolfe, Synthesis),  
1974, 153」に記載されている方法により、  
まず一般式〔VI〕



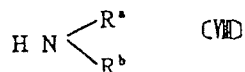
〔式中、X、mおよびR<sup>\*</sup>は前記定義通りである〕

を合成し、次いで不活性溶媒（例えばエーテル、  
テトラヒドロフラン等）中にて-20℃から60℃  
の範囲内の温度下で、リチウムあるいはマグ  
ネシウムと反応させることにより、化合物〔VI〕  
が調製される。

マグネシウムと反応させてグリニャール試薬  
を調製する場合には、活性マグネシウムを用い  
る方法〔ジャーナル・オブ・オーガニック・ケ  
ミストリー (J. Org. Chem.), 46 4323  
(1981)〕を実施してもよい。



すなわち、まずエステル基のアミド化反応は、  
エステル体〔Ib〕と一般式〔VII〕



〔式中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は前記定義通りである〕  
で表されるアミン誘導体とを適当な溶媒（例え  
ばN、N-ジメチルホルムアミド、メタノール、  
エタノール、テトラヒドロフラン、水等）中で、  
-20℃から+70℃の範囲内の温度下で反応  
させることにより有利に進行する。

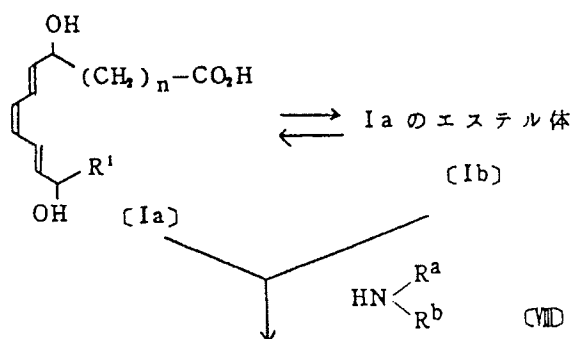
また、カルボキシル体〔Ia〕のアミド化反応  
およびエステル化反応、あるいはエステル体  
〔Ib〕の加水分解反応およびエステル交換反応  
は、常法に従って有利に実施できる。

本発明において重要な中間体である化合物〔I〕

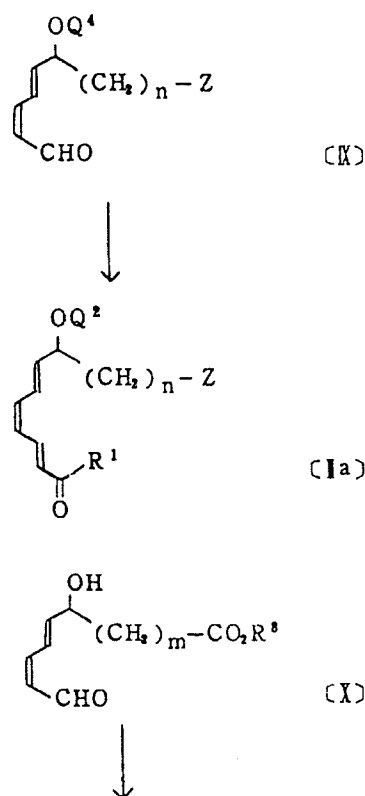
引続き行われるオルソエステル基のエステル  
基への転化は、オルソエステル体を不活性溶媒  
（例えばメタノール、テトラヒドロフラン、酢  
酸エチル等）中で-80℃から室温の範囲内の  
温度下で、塩（例えば塩酸、シリカゲル等）で  
処理することで実施できる。

(d) エステル基の他のエステル基、カルボキシ  
ル基、あるいはアミド基への転化

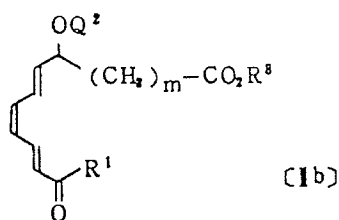
エステル基の加水分解反応、得られたカルボ  
キシル基のエステル化反応、カルボキシル基あ  
るいはエステル基のアミド化反応およびエステ  
ル交換反応をまとめると、次式の様になる。



は、以下の2つの方法によって合成することが  
できる。

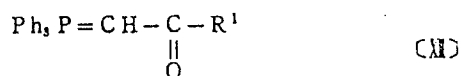
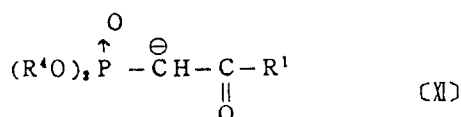




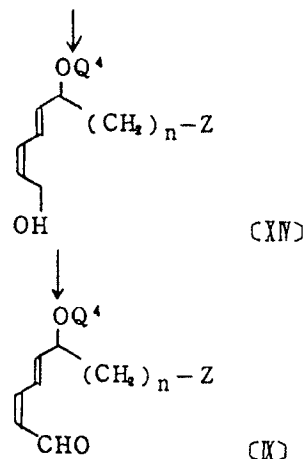
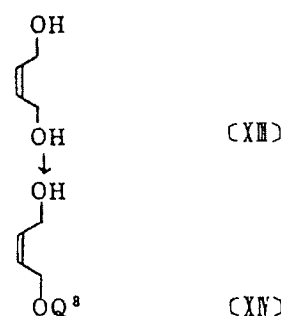
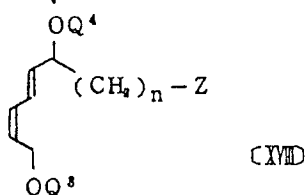
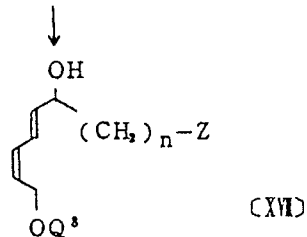
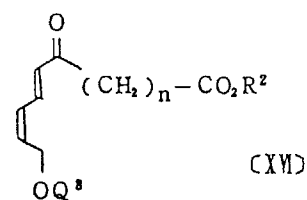
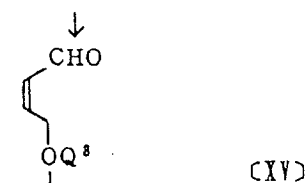


〔式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^3$ 、 $n$ 、 $m$ 、 $\text{Q}^2$  および  $Z$  は前記定義通りであり、 $\text{Q}^4$  はアシル基を表す。〕

化合物〔I〕の一部である化合物〔Ia〕は、不活性溶媒（例えばジオキサン、エーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、 $n$ -ヘキサン、ジメチルスルホキシド等）中で、 $-30^\circ\text{C}$  から還流温度までの範囲内の温度下でアルデヒド〔X〕と、一般式〔XI〕あるいは〔XII〕



1121



〔式中 $\text{R}^1$ は前記定義通りであり、 $\text{R}^4$ は低級アルキル基を表し、 $\text{Ph}$ はフェニル基を表す〕で示される化合物とを反応させ、次いで必要に応じてヒドロキシル基の保護基の脱保護を行うことにより製造することができる。

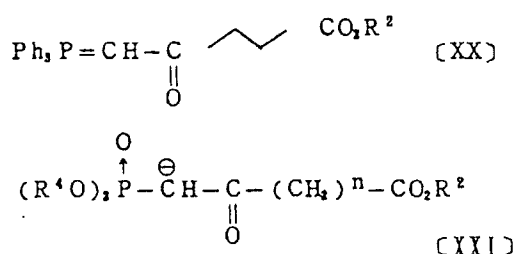
また、化合物〔I〕の一部である化合物〔Ib〕は、アルデヒドに対してアルデヒド〔X〕から化合物〔Ia〕を合成する際用いた方法を同様にを行い、次いで必要に応じてヒドロキシル基の保護を行うことで製造することができる。

アルデヒド〔X〕は、下記の反応式で示される方法に従ってジオール体〔XIII〕から製造することができる。

〔式中、 $\text{R}^2$ 、 $n$ 、 $Z$  および  $\text{Q}^4$  は前記定義通りであり、 $\text{Q}^3$  はアセタールを表す〕

即ち、一般式〔XIII〕で表される化合物に、不活性溶媒（例えば塩化メチレン、テトラヒドロフラン等）中にて、触媒量の酸（例えば、硫酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸ピリジウム等）の存在下にて、 $0^\circ\text{C}$  ～  $50^\circ\text{C}$  の範囲内の温度下で適当なアセタール化試薬（例えば、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン、5,6-ジヒドロ-4-メトキシ-2H-ピラ

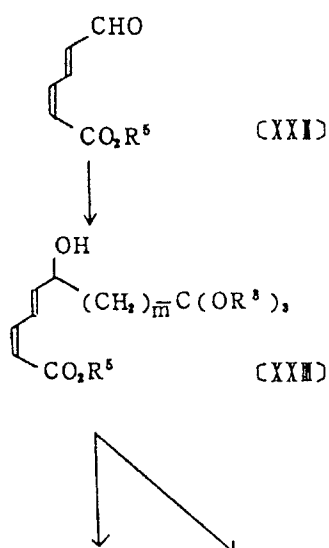
ン、エチルビニルエーテル等)を1当量作用させることで、化合物(XIV)を得ることができる。一般式(XIV)で表わされる化合物は、次のようにして得ることができる。すなわち、不活性溶媒(例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン等)中にて、0℃から+80℃までの範囲内の温度下で活性二酸化マンガンによって酸化することでアルデヒド(XV)を得、さらに、このアルデヒド(XV)を、不活性溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、エーテル、ジメトキシエタン、ベンゼン、トルエン、n-ヘキサン、ジメチルスルホキシド等)中にて、-80℃から還流温度までの範囲内の温度下で、一般式(XX)あるいは(XXI)



に転化することができる。

また、化合物(XX)からのアルデヒド(X)の合成は、化合物(XIV)からアルデヒド(XV)を合成する際用いた方法と同様にして行うことができる。

アルデヒド(X)は下記の反応式で示される方法で、化合物(XXI)から製造することができる。



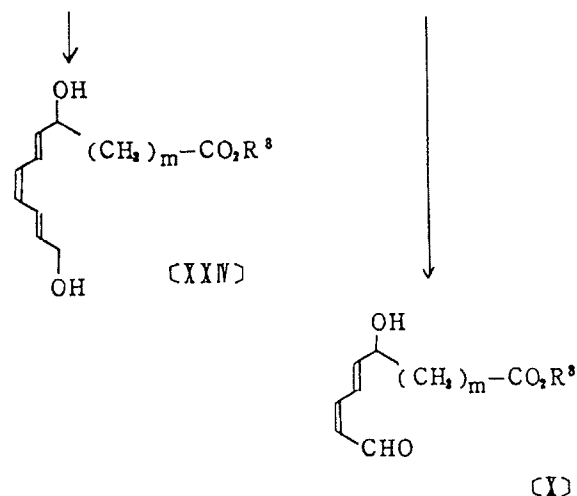
(式中、Ph、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>およびnは前記定義通りである)

で表される化合物と反応させることにより、エステル(XVI)が得られる。

さらに、このエステル(XVI)を還元し、必要に応じてアミド化するか、エステル交換することにより、化合物(XVII)を得ることができる。この反応は、化合物(I)あるいは(II)から、不飽和脂肪酸誘導体(I)を合成する際用いた方法と同様にして行うことができる。

上記化合物(XVII)を、不活性溶媒(例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等)中で、0℃~50℃までの範囲内の温度下で過剰の塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、4-N,N-ジメチルアミノピリジン等)の存在下に、適当なアシル化試薬(例えば、無水酢酸、塩化アセチル、塩化プロピオニル、塩化ベンゾイル等)と反応させることにより、化合物(XVIII)を得ることができる。

この化合物(XVIII)は常法によって化合物(XX)



(式中、mおよびR<sup>8</sup>は前記定義通りであり、R<sup>8</sup>は低級アルキル基を表す。)

即ち、化合物(XXI)からの化合物(XXII)の合成は、アルデヒド(V)から不飽和脂肪酸誘導体(IV)を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

さらにこの化合物(XXII)を、不活性溶媒(例えば、n-ヘキサン、トルエン、テトラヒドロフラン等)中で-78℃から-30℃の範囲内



この合成はアルコール〔XIV〕からアルデヒド〔XV〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

さらに、アルデヒド〔XXVI〕から重要な中間体〔II〕の一部である化合物〔IIa〕が合成でき、これはアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして行うことができる。

また、化合物〔IIa〕は、アルデヒド〔XXXVII〕から以下の様な方法に従って合成することもできる。

即ち、まずアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルデヒド〔XXXVII〕から化合物〔XXXVI〕を合成し、次いで得られる化合物〔XXXVI〕を、常法によりアルコール〔XXXVII〕に転化し、アルコール〔XIV〕からアルデヒド〔XV〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルコール〔XXXVII〕からアルデヒド〔XXXIX〕を合成し、最終的に、アルデヒド〔XV〕から、エステル〔XVI〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルデヒド〔XXXIX〕から化合物

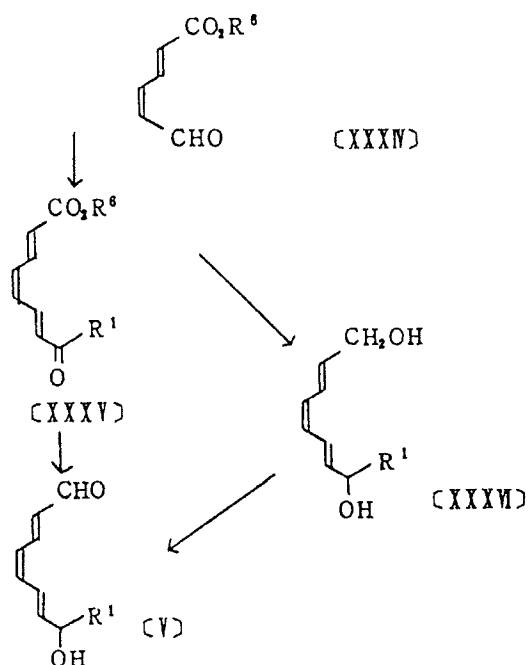
〔IIa〕を合成することができる。

また、重要な中間体〔II〕の一部である化合物〔IIb〕の合成は、以下の様にして行うことができる。

即ち、まず化合物〔I〕あるいは〔II〕から不飽和脂肪酸誘導体〔I〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔IIa〕の合成中間体である化合物〔XXXVI〕から化合物〔XXXIX〕を合成し、次いで、一般式〔XXX〕において、 $Q^1$ がアシル基を表す場合には、ジオール〔XIII〕から化合物〔XIV〕を合成する際に用いた方法と同様にして、また一般式〔XXX〕において $Q^1$ がアセタールを表す場合には、化合物〔XVI〕から化合物〔XVII〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXIX〕から化合物〔XXXI〕を合成し、さらに、化合物〔XXXI〕を、常法により化合物〔XXXII〕に転化し、化合物〔XIV〕からアルデヒド〔XV〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXII〕から化合物〔XXXIII〕を合成し、最終的にアルデヒド〔XV〕からエステル〔XVI〕を合成する際に用いた

方法と同様にして、アルデヒド〔XXXIII〕から化合物〔IIb〕を合成することができる。

また、本発明における重要な中間体である化合物〔V〕は、以下の反応式で示される方法に従って化合物〔XXXIV〕から製造することができる。

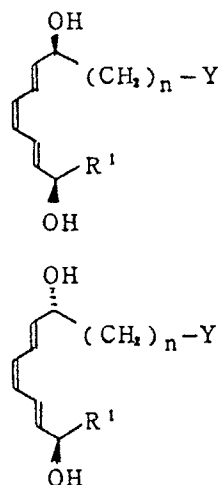


〔式中、 $R^1$ は前記定義通りであり、 $R^6$ は低級アルキル基を表す。〕

即ち、まずアルデヒド〔X〕から化合物〔IIa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXIV〕から化合物〔XXXV〕を合成し、次いで、化合物〔XXXV〕からアルデヒド〔X〕を合成する際に用いた方法と同様にして、化合物〔XXXV〕からアルデヒド〔V〕を合成することができる。

あるいはまた、化合物〔XXIIa〕からアルコール〔XXXIV〕を合成する際に用いた方法と同様にして化合物〔XXXIV〕からアルコール〔XXXVI〕を合成し、ひきつづき、アルコール〔XXXIV〕からアルデヒド〔Xa〕を合成する際に用いた方法と同様にして、アルコール〔XXXVI〕からアルデヒド〔V〕の合成することができる。

本発明によれば、以下に示す2つの立体異性体（それぞれ、そのエナンチオマーを含む）が得られる。



一般に、この2つの立体異性体は、混合物として得られるが、通常分離手段（例えば、高速液体クロマトグラフィー等）により容易に分離することができる。

さらに、本発明の不飽和脂肪酸誘導体〔I〕は、常法に従ってその光学活性体に導くこともできる。

本発明によって、例えば次に掲げる化合物が容易に製造される。

- 8, 10-トリエン酸
- ◎ (6E, 8Z, 10E)-5, 12-ジヒドロキシ-13-フェノキシトリデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◎ (7E, 9Z, 11E)-6, 13-ジヒドロキシ-13-シクロペンチルトリデカ-7, 9, 11-トリエン酸メチルエステル
- ◎ (7E, 9Z, 11E)-6, 13-ジヒドロキシ-14-(m-クロロフェノキシ)-テトラデカ-7, 9, 11-トリエン酸メチルエステル
- ◎ (7E, 9Z, 11E)-6, 13-ジヒドロキシ-15-(p-ジメチルアミノフェニル)-ペンタデカ-7, 9, 11-トリエン酸ジエチルアミド
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチルウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸アミド
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-12-シクロヘキシルドデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- ◎ (6E, 8Z, 10E)-5, 12-ジヒドロキシ-12-(m-クロロフェニル)-ドデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◎ (6E, 8Z, 10E)-5, 12-ジヒドロキシ-12-(p-トリフルオロメチルフェニル)-ドデカ-6, 8, 10-トリエン酸メチルエステル
- ◎ (6E, 8Z, 10E)-5, 12-ジヒドロキシ-13-シクロヘキシルトリデカ-6, 8, 10-トリエン酸
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-11-シクロペンチルウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-12-メチルヘキサデカ-5, 7, 9-トリエン-14-イン酸n-ブチルアミド
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-エトキシトリデカ-5, 7, 9-トリエン酸
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-12-フェニルドデカ-5, 7, 9-トリエン酸ベンジルアミド
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-(3', 4'-ジクロロフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル
- ◎ (5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-14-(p-メチルフェニル)-テトラデカ-5, 7, 9-トリエン酸

- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-ジメチルアミノフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(p-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸フェニルアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-15-(3', 4', 5'-トリメトキシフェニル)-ペンタデカ-5, 7, 9-トリエン酸アミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-15-ジメチルアミノ-ペンタデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(m-ヒドロキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-11-フェニル-ウンデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルエステル
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メチルチオフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(2'-ピリジル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸エチルアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカ-5, 7, 9-トリエン酸ピペリジンアミド
- ◎ (5 E, 7 Z, 9 E) - 4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド
- ◎ (6 E, 8 Z, 10 E) - 5, 12-ジヒドロ

キシ-エイコサ-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

#### 参考例 1

(5 E, 7 Z) - 9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下で、(2 Z) - 4-テトラヒドロピラノキシ-2-ブテナール 13.0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶かし、5-(トリフェニルホスホラニリデン)レブリン酸メチルエステル 35.0 g を加え、50℃で3時間撹拌した。水を加え、50℃で3時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製して、(5 E, 7 Z) - テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステル 8.0 g を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm)

1.6 (6H, br), 2.67 (2H, t, 6Hz),

2.90 (2H, t, 6Hz), 3.71 (8H, s),  
4.4 (2H, m), 4.70 (1H, br. s), 5.9  
-7.7 (4H, m)

#### 参考例 2

(5 E, 7 Z) - 8-ホルミル-4-オキソ-オクタ-5, 7-ジエン酸メチルエステルの製造

窒素雰囲気下にて、(5 E, 7 Z) - 9-テトラヒドロピラノキシ-4-オキソ-ノナ-5, 7-ジエン酸メチルエステル 9.0 g をメタノール 150 ml に溶かし、p-トルエンスルホン酸-水和物 0.2 g を加え、50℃で1時間撹拌した。メタノールを留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、乾燥した。溶媒を留去した後、クロロホルム 100 ml に溶かし、活性二酸化マンガンを 20.0 g を加え、室温で10時間撹拌した。セライトを用いて二酸化マンガンを濾別し、溶媒を留去し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、(5 E, 7 Z) - 8

ーホルミル-4-オキソ-オクター-5, 7-ジエン酸メチル 4.0 g を得た。

NMR (CDC<sub>3</sub>) : δ (ppm)

2.70 (2H, t, 6Hz), 2.98 (2H, t, 6Hz), 3.70 (3H, s), 6.4~7.5 (4H, m), 10.28 (1H, d, 7Hz)

### 参考例 3

(5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジオキソ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカー-5, 7, 9-トリエン酸

窒素雰囲気下で 60% 水素化ナトリウム 8.5 g を THF 500 ml に加え、室温でジメチル〔2-オキソ-4-(4'-メトキシフェニル)ブチル〕ホスホネート 24.9 g を加え、ついでこれに (5E, 7Z)-8-ホルミル-4-オキソ-オクター-5, 7-ジエン酸メチルエステル 16.6 g の THF 溶液 (100 ml) を 0℃ で加えて、室温で 2 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、

時間撹拌した。水を加え、室温で 12 時間撹拌した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、(5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカー-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド 7.0 g を得た。

NMR (CDC<sub>3</sub>) : δ ppm

1.9 (4H, m), 2.45 (2H, t, 7Hz), 2.66 (2H, t, 7Hz), 3.4 (4H, m), 3.79 (3H, s), 4.8 (2H, br), 5.7-6.8 (6H, m), 6.83 (2H, d, 8Hz), 7.11 (2H, d, 8Hz)

### 実施例 2

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

(5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-ノナデカー-5, 7, 9-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDC<sub>3</sub>) : δ ppm

0.88 (3H, t, 7Hz), 2.49 (2H, t,

(5E, 7Z, 9E)-4, 11-<sup>オ</sup>ジキソ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカー-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド 12.0 g を得た。

NMR (CDC<sub>3</sub>) : δ (ppm)

2.68 (2H, t, 6Hz), 2.87 (6H, m), 3.67 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.1~7.4 (10H, m)

### 実施例 1

(5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジヒドロキシ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカー-5, 7, 9-トリエン酸ピロリジンアミド

窒素雰囲気下で、(5E, 7Z, 9E)-4, 11-ジオキソ-13-(4'-メトキシフェニル)-トリデカー-5, 7, 9-トリエン酸メチルエステル 9.0 g をメタノール 200 ml に溶かし、0℃ で水素化ホウ素ナトリウム 1.0 g を加え 2 時間撹拌した。

次いでピロリジン 15 ml を加え、室温で 4

6Hz), 2.97 (3H, s), 3.02 (3H, s), 4.18 (1H, g, 7Hz), 4.31 (1H, br), 5.73 (2H, m), 5.98 (2H, m), 6.73 (2H, m)

◎ (6E, 8Z, 10E)-5, 12-ジヒドロキシ-エイコサー-6, 8, 10-トリエン酸ジメチルアミド

NMR (CDC<sub>3</sub>) : δ ppm

0.88 (3H, t, 7Hz), 2.36 (2H, br), 2.96 (3H, s), 3.01 (3H, s), 4.10 (2H, m), 5.75 (2H, m), 5.97 (2H, d, 10Hz), 6.69 (2H, m)

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>4</sup>		識別記号	庁内整理番号
C 07 D	521/00		
// A 61 K	31/16		7330-4C
	31/19	A B F	7330-4C
	31/195	A B E	7330-4C
	31/215	A E D	7330-4C
	31/40		
	31/435		